Münster i/W. 1934, No 61 Med Diss.

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf. — Direktor: Prof. Dr. Huebschmann.

Beiträge zum experimentellen Studium „rheumatischer Gewebsveränderungen"

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster, in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

Ueberreicht von
Fritz Höfermann
aus Wuppertal-Vohwinkel

1934

Druck: Heinr. Pöppinghaus, o. H.-G., Bochum-Langendreer.

gez. Schmidt
Rektor der Medizinischen
Akademie Düsseldorf
gez. Huebschmann
1. Berichterstatter

gez. Esch
Dekan der Medizinischen
Fakultät Münster
gez. Klinge
2. Berichterstatter

Referent: Professor Dr. P. Huebschmann
Angenommen am: 20. Dezember 1933.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mehr und mehr sind wir bei der Betrachtung des rheumatischen Geschehens zu der Überzeugung gekommen, daß bei diesem eigentümlichen Krankheitsbilde komplexere Vorgänge eine Rolle spielen, als es das Kreisen eines Erregers in der Blutbahn mit besonderer Affinität zu Gelenkprozessen darstellt.

Die Rheumatismusforschung leidet an Gegensätzen, die sich auch in der verschiedenen Art der Darstellung von den Pathologen einerseits und den Klinikern andererseits, kundtun. So erklärt man, auf Grund der geweblichen Veränderung der feinsten histologischen Strukturen, den Rheumatismus als Infektionskrankheit, oder auch als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber einer unbekannten Noxe, wobei zahlreiche andere Faktoren wie Erkältung, feuchte Luft, schlechte Ernährung disponierend wirken. — —

Unter dem Einfluß der Entdeckungen der Bakteriologie und Immunitätsforschung in der Koch schen Aera, ist es durchaus verständlich, daß man den Erreger des Rheumatismus suchte und ihn zu finden glaubte, schrieb doch schon 1867 Piorry (36): „Man hat alle Ursache anzunehmen, daß in 50 Jahren die unterrichteten Ärzte das Wort Rheumatismus vergessen haben werden, und wenn sie es doch einmal aussprechen, einander nicht ohne Lachen werden ansehen können, oder darüber zu weinen, daß dieses Wort der Heilkunde so geschadet hat."

Was ist überhaupt Rheumatismus? Rheumatismus ist ein Sammelbegriff für schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates und umfaßt eine Reihe von z. T. unklaren Begriffen. Der Laie bringt viele unklare Beschwerden und Schmerzen in den Gliedern, der Arzt eine Summe von Erscheinungen unbekannter Aetiologie damit in Zusammenhang.

Es ist nicht meine Aufgabe, zu dieser Frage Stellung zu nehmen.

Wegen der Vielheit der klinischen Ausdrucksformen des Rheumatismus und der Deutung von Seiten der Pathologen, ist es durchaus verständlich, daß aetiologisch keine einheitliche Meinung herrscht. So lassen sich entwicklungsmäßig in der Pathogonese und Aetiologie des Rheumatismus drei Gruppen

herausstellen, die den Rheumatismus als Folge von bakteriellen Infekten, als toxisch bedingt, oder auch durch Anaphylaxie ausgelöst, erklären wollen.

Die bakteriologischen Befunde beim Rheumatismus sind sehr mannigfaltig, so beobachtete Krause bei der „akuten Synovitis der Kinder einen Kettenkokkus, der manche Ähnlichkeiten mit dem von Rosenbach beschriebenen Streptokokkus pyogenes hatte. Auch Petrone gelang es in drei Fällen von Polyarthritis rheumatica in dem Kniegelenkspunktat Mikroorganismen nachzuweisen, deren Isolierung und Erkennung mißlang. Von anderen bakteriellen Befunden ist der von P. Guttmann im Gelenkpunktat eines Polyarthritikers nachgewiesene Staphylokokkus pyogenes aureus bemerkenswert. A. Mantle wies in sieben Fällen von akutem Gelenkrheumatismus zwei Formen von Mikroorganismen nach, einen Mikrokokkus und „kurze, dicke Bazillen". Ferner isolierte A. Bignami einen lanzettförmigen Diplokokkus aus dem Kniegelenksexsudat eines an Rheumatismus erkrankten Patienten. Soweit die Befunde, welche die Kniegelenkspunktion ergaben.

Andere Forscher, wie G. Lion, untersuchten bei einem mitten in der akuten Periode gestorbenen Rheumatiker die Synovia der Kniegelenke, und ebenfalls das Blut, wo er Mikroorganismen fand, deren Kultur ihm aber nicht gelang. Auch im Schultergelenk konnte Buday in einem diagnostisch sicheren Falle Streptokokkus pyogenes nachweisen. Ja, Bouchard und Charin gelang der kulturelle Nachweis von Staphylokokkus albus und aureus aus dem Gelenkinhalt und in den periartikulären Geweben in mehreren Fällen von chronischem und akutem Rheumatismus.

Sahli und Maragliano züchteten ebenfalls Staphylokokken bzw. Strepto- und Staphylokokken aus dem Inhalt der erkrankten Gelenke. Viele Anhänger hat die Ansicht Rosenows, der den akuten Gelenkrheumatismus als eine durch den Streptokokkus viridans hervorgerufene Allgemeininfektion betrachtet. Der primäre Infekt lokalisiert sich an den Herzklappen und dann folgt als Ausdruck der Gewebsüberempfindlichkeit eine Erkrankung der Gelenke. Poyntone und Paine (37) haben als spezifischen Erreger den Diplokokkus rheumatikus betrachtet. Wassermann, Tribulet, Beaton u. a. konnten ebenfalls in mehreren Fällen dasselbe Virus bestätigen. — Keeser (23) bestreitet die Ansichten von Singer (46), Sahli, Menzer, daß der Rheumatismus eine „abgeschwächte Form der Pyaemie", oder daß der Rheumatismus eine „chro-

nische Sepsis mit Anwesenheit des Erregers und immunisatorischen Vorgängen in den Geweben", darstelle.

Andere Autoren wie Reitter und Löwenstein (38) machen die Tuberkelbazillaemie aetiologisch für den Rheumatismus verantwortlich.

Aus letzter Zeit sind die Arbeiten von Fischer und Wehrsig (13) zu erwähnen. Die Forscher hatten stets negative Resultate der bakteriologischen Untersuchungen des Blutes und der Gelenkpunktate bei chronischer Infektarthritis. Die experimentellen Untersuchungen mittels rein gezüchteten, nicht hämolysierenden Streptokokken ergaben stets Gewebsveränderungen septischer Natur, wiesen niemals die histologische Struktur des Rheumatismus specificus auf. Auch durch Kulturfiltrate ließ sich bei Kaninchen keine Arthritis erzeugen. Interessant ist es, daß der Nachweis von Antikörpern stets mißlang.

Wenn man diese vielseitigen bakteriellen Befunde der einzelnen Forscher vergleicht, muß man zu der Überzeugung kommen, daß in keinem Falle die Aetiologie des Rheumatismus sicher erwiesen ist, zumal heute noch Mitteilungen über angebliche bakterielle Befunde von Rosenow und Small gemacht werden. Daß der Rheumatismus auch von meteorologischen Faktoren (Regen, niedrige Temperatur) wie auch von Erkältungen abhängig ist, wird besonders von Lilian, Foster, Jung und Mayle betont.

Eine wohl kaum annehmbare Theorie wird von Munro, Pemberton vertreten, die den Rheumatismus infolge „ungenügender Oxydationsfähigkeit des Blutes" bedingt durch Anämie oder Methaemoglobinbildung, zu erklären wissen.

Means, Weir, Willoc und Tobley berücksichtigen die toxische Komponente, indem sie den Rheumatismus als eine toxische Erkrankung auffassen, die durch Bakteriengifte bedingt ist, welche aus einem irgendwo im Körper gelegenen Infektionsherd stammen. Darnach ist der Rheumatismus eine Folge von Bakterienherden in Tonsillen, Zahngranulomen, Gallenblase, Appendix, Harnwegen, die den Körper periodisch mit den Giften überschwemmen.

Hinweisen möchte ich noch auf die Arbeiten von Swift (49), die zur Zeit viel Aufmerksamkeit erregen. Er sieht im Gelenkrheumatismus eine durch Streptokokken und deren Gifte erzeugte Entzündung und will viele Ähnlichkeiten zwischen Manifestationen des Rheumatismus und denen bei Tuberkulose und Lues gefunden haben.

Nun versucht man neuerdings die Anaphylaxie mit dem Gelenkrheumatismus in Zusammenhang zu bringen. So wird

zur Zeit eine Ansicht vielfach verfochten, die von Friedberger (14) aufgestellt, von Weintraud (53) und Klinge neuerdings weiter ausgebaut wird. Weintraud leitete die Rheumatismusforschung auf ganz andere Wege und stellte sich auf eine andere pathologisch-anatomische Basis. Er stützte sich beim Ausbau seiner Theorie auf die Arbeiten von Chevostek und Friedberger (18). Von Friedberger lag nur eine kurze Mitteilung vor, die besagte, daß es ihm und Mita durch Inhalation von Serum beim sensibilisierten Tier gelungen wäre, eine aseptische Pneumonie zu erzeugen, was in etwas anderer Modifikation von Busson sowie Ishioka bestätigt wurde. Ferner gelang es Friedberger (14) gemeinsam mit Cederberg durch Seruminjektion ins Gelenk beim sensibilisierten Kaninchen aseptische Gelenkentzündung zu erzeugen, die er als einen aseptischen Gelenkrheumatismus bezeichnete. Weintraud (53) wandte nun Pirquets Allergielehre auf das rheumatische Geschehen an. Es fände eine Sensibilisierung des Organismus im Laufe der Inkubationsperiode statt, indem infolge einer parenteralen Aufnahme bakterieller Proteine oder spezifisch abgebauter Eiweißstoffe der Körper zur allergischen Reaktion befähigt wird und somit das rheumatische Krankheitsbild, wie vor allem Gelenkschwellungen, auf diese anaphylaktische Reaktion bezogen werden müssen. —

Daß durch Serum und Bakteriengifte eine Gelenkentzündung im vorbehandelten Organismus möglich ist, beweisen ja die schmerzhaften rheumatoiden Gelenkschwellungen bei der Serum-Arthritis, dem Scharlach, den Ruhr- und Typhuserkrankungen, wie auch bei Influenza und Erysipel. Ebenso die flüchtigen Polyarthritiden, die Poncet bei Tuberkulose beschrieben hat, manche Schwellungen bei Pneumonie und bei Septikaemie, sind theoretisch interessant.

Klinge (28) wandte diese Ideen experimentell an, indem er bei sensibilisierten Versuchstieren wie Hunden, Katzen und Kaninchen, Serum ins Gelenk oder subcutan spritzte, ähnlich den Friedbergerschen Versuchen, aber in experimentell größerem Umfange. Klinge fand eine „Übereinstimmung in den Grundzügen beider Gewebsveränderungen“ bei dem menschlichen Rheumatismus und diesem experimentell gesetzten. Seiner Ansicht nach sind die morphologischen Bilder der entzündlichen Gewebsveränderung (hyperergische Entzündung Rößle) (39) den Grundzügen nach identisch mit dem menschlichen Rheumatismus.

Die Überlegungen Zinssers (55) geben der anaphylaktischen Theorie eine mächtige Stütze. Er konnte mittels bakte-

rieller Gifte eine anaphylaktische Entzündung erzeugen. Diese Gifte dringen nach seiner Ansicht von einem Infektionsherd in den Körper und erzeugen nach Sensibilisierung typische rheumatische Entzündungsbilder.

Meine experimentellen Untersuchungen über die anaphylaktische Entzündung der Gelenke sollen Klinges experimentelle Versuche nachprüfen. Sämtliche Versuchsanordnungen und klinische-pathologische Untersuchungen richteten sich nach den von Klinge in seinen Arbeiten angegebenen Methoden.

Versuchsanordnung. (Nach Klinge)

Von den kleineren Laboratoriumstieren eignen sich besonders Meerschweinchen und Kaninchen für gewebliche Überempfindlichkeitsversuche. Zur Durchführung meiner Untersuchungen standen mir sechs Kaninchen zur Verfügung, die in geeigneten Ställen untergebracht wurden.

Als Antigen nahm ich Pferdeserum, so, wie es im Schlachthof gewonnen wird, und spritzte es, nachdem es vorher auf Keimfreiheit untersucht wurde, ohne Phenolzusatz, zur vorbehandelnden Injektion subcutan. Die näheren zeitlichen Daten sind aus Tabelle I zu ersehen. Mehrfach wurden die nach den Injektionen auftretenden Gelenkergüsse des linken Kniegelenks bakteriologisch untersucht, die sich aber immer als keimfrei erwiesen. Auf die Technik der intraartikulären Injektionen wurde besonderer Wert gelgt, erstens um primäre Gelenkschädigungen seitens der Kanüle nach Möglichkeit zu verhüten, zweitens um Infektionen von vornherein auszuschalten. Die Kaninchen wurden zu verschiedenen Zeitabschnitten (2—14 Tage) nach der letzten Injektion durch Luftembolie getötet, innere Organe, Gelenke nebst periartikulären Weichteilen zum Teil in 10% Formalin, teils in 96% Alkohol eingelegt, nachdem vorher zur besseren Konservierung intraartikuläre Formalin- bzw. Alkoholinjektionen gemacht wurden. Das Blut, durch Ventrikelpunktion gewonnen, erwies sich bakteriologisch als steril.

Zur Untersuchung wurden die Gelenkkapseln nebst periartikulären Geweben, fast alle inneren Organe, Muskulatur, in Paraffin eingebettet, zum Teil auch mittels Gefriermethode in Übersichts- und in Serienschnitten, geschnitten. Zur färberischen Darstellung gelangten folgende Methoden zur Anwendung: Pappenheim-Unnas Methylgrün-Pyronin, van Gieson, Haematoxilinalaun und Gramfärbung.

In folgendem kommen die klinischen Erscheinungen und Reaktionen der Versuchstiere post injectionem zur Besprechung.

Kaninchen 3651. Im Verlaufe von zwei Reinjektionen ins linke Kniegelenk ist eine deutliche Schonung und Fixation zu erkennen. Wie aus Tabelle II ersichtlich, besteht deutliche Schwellung und Temperaturerhöhung, mittels Hautthermometer gemessen, am injizierten Kniegelenk. Bei passiven Bewegungen ist ein rigider Widerstand und Streckunfähigkeit zu bemerken. Die übrigen Gelenke sind frei; an den Conjunctiven eine geringfügige Injection. Am 4. Tage nach der letzten Injektion zeigt sich an der medialen Seite des linken Vorderfußes eine phlegmonöse Eiterung, die jedoch keine Tendenz zum Weiterschreiten zeigt. — Ein Arthussches Phänomen ist damit wegen der langsamen und späten Entwicklung des Prozesses auszuschließen. — Nach mehreren Tagen stoßen sich nekrotische Gewebsfetzen ab, ein weniger gut begrenztes Ulcus mit callösen Rändern und schlaffen Granulationen wird sichtbar, aus dem ein rahmiger, nicht übelriechender Eiter abfließt. Die bakteriologische Untersuchung ergibt den Nachweis von Staphylococcus aureus im Blut und Proteus im Abstrich.

Die Allgemeininfektion nahm sicherlich von einer Stallinfektion ihren Ausgang. Damit ist das Tier aus der Versuchsreihe auszuschalten. Die Sektion des getöteten Tieres ergibt sehr schwere Veränderungen in der Umgebung des linken Ellenbogengelenks, die die charakteristischen Zeichen der pyogenen infektiösen Eiterung haben.

Derartige Pyaemien und Eiterungen sind bei allen kleinen Laboratoriumstieren häufig zu beobachten. Das Kaninchen neigt aber besonders zu Infekten. Als häufigste Eitererreger findet man bei ihm Staphylokokken (staphylococcus pyogenes albus) vor allem in Lymphknoten, inneren Organen und subcutanem Gewebe; (Jakob, Olt-Ströse, Bürgi, Sustmann) dieses muß bei der Deutung pathologisch-anatomischer Versuche und Ergebnisse berücksichtigt werden! — Bei der Sektion der inneren Organe fanden sich geringe Mengen blutig-seröser Flüssigkeit in den serösen Höhlen, die Lungen hyperaemisch, die Unterlappen von wenigen lobulären Herden durchsetzt, die Milz geschwollen und zahlreiche vergrößerte Lymphknoten.

Die klinischen Untersuchungen über die Zustandsbilder der injizierten Kniegelenke bei Kaninchen 3652—3656 ergeben im wesentlichen die gleichen Resultate. Der Grad der Schwellung der Kniegelenksgegend nimmt bis zur vierten Injektion deutlich zu, um sich dann aber während der übrigen Injektionen nicht zu vergrößern. Besonders ist dies bei den Tieren zu beobachten, die mit hohen Eiweißdosen gespritzt wurden. Über den geschwollenen Kniegelenken zeichnete sich die Haut durch Spannung und erhöhte Temperatur, wie aus Tabelle II ersichtlich, aus. Die Körpertemperaturen bewegen sich zwischen 37,6° und 39,4° bei Kaninchen 3654 um 40°. Nach der fünften Injektion konnte bei allen Tieren Krepitation festgestellt werden, die bei Kaninchen 3655 im Laufe des Versuchs konstant blieb, bei den anderen Tieren jedoch erheblich zunahm. Die Gelenke wurden geschont und kaum zur Funktion gebraucht, jede leichte Palpation verursachte starke Abwehr-Bewegungen, was zweifellos auf die außerordentliche Schmerzhaftigkeit schließen läßt.

Bei Kaninchen 3652 und Kaninchen 3654 war eine Streckung des linken Kniegelenks und Bewegung über einen rechten Winkel nicht möglich.

Die übrigen Gelenke zeigten makroskopisch keine krankhaften Veränderungen.

Tabelle I.

Kan. Nr.	I. vorbehandelnd. subc. Inj.	2. vorbehandelnd. subc. Inj.	Reinjekt. ins linke Kniegelenk	Versuchsdauer vom Beginn der Gelenkinjektion gerechnet	Spontankomplikationen
Ohrmarke 3651 Gewicht 2310 kg			je 2 ccm P.S. am 11. 9. 31 23. 9. 31	17. 10. 31 etwa 5 Wochen	Phlegmonöse Eiterung des lk. Ellenbogengelenks
Ohrmarke 3652 Gewicht 2150 g			je 2 ccm P.S. am 11. 9. 31 23. 9., 12. 10. 22. 10., 28. 10. 6. 11., 19. 11. 2. 12., 11. 12. 21. 12. 31	23. 12. 31 etwa 3½ Mon.	Decubitus an der medialen Seite des recht. Vorderfußes
Ohrmarke 3653 Gewicht 2700 g	je 4 ccm P.S. am 4. 8. 31	je 4 ccm P.S. am 11. 8. 31	je 1,5 ccm P.S. wie Kan. 3652	23. 12. 31 etwa 3½ Mon.	
Ohrmarke 3654 Gewicht 2400 g			je 1,0 P.S. am; wie Kan. 3652	30. 12. 31 fast 4 Monate	
Ohrmarke 3655 Gewicht 2570 g			je 1,0 ccm P.S. am: wie Kan. 3652	8. 1. 32 4 Monate	
Ohrmarke 3656 Gewicht 2500 g			je 0,5 ccm P.S. am: wie Kan. 3652	8. 1. 32 4 Monate	

Tabelle II.

Temperatur und Gelenkumfang der injizierten Kniegelenke.

Kan. Nr.	Gelenkumfang des linken Kniegelenks vor und nach d. Inj.		Temperaturdifferenzen des rechten und linken Kniegelenks nach der 3. Inj.
Ohrmarke 3651	4,5 cm	5,4 cm	—
Ohrmarke 3652	5,3 cm	6,8 cm	1,5°
Ohrmarke 3653	5,9 cm	6,3 cm	1,6°
Ohrmarke 3654	6,0 cm	7,5 cm	2,5°
Ohrmarke 3655	5,0 cm	5,9 cm	0,3°
Ohrmarke 3656	4,8 cm	6,2 cm	2,0°

Ergebnisse der histologischen Untersuchungen.

Kaninchen 3652. Es handelt sich um Kaninchen 3652, das nach zweimaliger Vorbehandlung, zehnmal mit 2ccm Pferdeserum (die genauen Daten siehe Tabelle I) ins linke Kniegelenk gespritzt, und zwei Tage nach der letzten Injektion getötet wurde.

Nach der Eröffnung des Kniegelenks quillt eine schleimig-sulzige Masse heraus. Auf den Randteilen der Gelenkfläche von Femur und Tibia ist ein breiter Granulationsaum mit makroskopisch sichtbaren Gefäßsprößchen gelegen; über den Condylus med. Tibiae zieht, von der Gelenkkapsel ausgehend, ein schmaler Pannus mit feinen strahligen Gefäßen. Eine wesentliche Veränderung zeigt der Gelenkknorpel. An den Stellen, die der unmittelbaren Belastung ausgesetzt sind, ist eine feine Aufrauhung und Riffelung zu erkennen, hier und da von etwas größeren Defekten unterbrochen. Die Knorpelzerstörung ist jedoch nicht hochgradig, auch sind die Gelenkkonturen deutlich zu sehen und lassen eine wesentliche Veränderung nicht erkennen.

Entzündliche Knochenneubildung am Rande des Knorpels, Exostosen oder nekrotische Zerfallshöhlen lassen sich nicht nachweisen. Der Knorpel zeigt ganz verschiedene Zellbilder und entzündliche Umwandlungen. In der Umgebung von Granulationsgewebe (Pannus) und an der Grenze von Kapsel und Knorpel sind die Knorpelzellen geschwunden, an anderen Stellen tritt in der Grundsubstanz ein faseriges Gewebe auf. (Faserknorpel).

Im Gegensatz zu diesen mehr oder weniger leichten Veränderungen des Knorpelüberzuges, ist der Synovia-Kapselapparat hochgradig verändert. Abgesehen von der entzündlichen Schwellung der Gelenkkapsel zeigt die Synovialmembran auf weite Strecken hin Schwund der Synovialzotten. Andere Zotten sind hochgradig sulzig geschwollen, hyperaemisch und hypertrophisch, einzelne nekrotisch, andere im Begriff sich aus dem Gewebsverband zu lösen. Neben einer zelligen Durchsetzung des Synovialgewebes, von Leukozyten, Mastzellen, Monunucleären aber überwiegend Leukozyten, sind die Gefäße teils thrombosiert, teils hyperaemisch, von einem dichten perivaskulären Infiltrat, bestehend aus Histiocyten, Plasmazellen und Leukozyten umgeben. Das entzündliche Oedem und die Hyperaemie setzt sich auf das Kapselgewebe fort. Die Gefäße der Kapsel und des periartikulären Gewebes lassen weniger schwere Veränderungen erkennen. Die Adventitia enthält zahlreiche Infiltrate aus großen hellen einkernigen Zellen, des öfteren ist das Lumen der Gefäße wandständig oder auch vollkommen thrombotisch verschlossen.

Eine spezifische Veränderung der Intima mit herdförmigen, hyalinen Nekrosen war nicht nachzuweisen. — Auch außerhalb des Synovialapparates, in der Kapsel, in den angrenzenden Bändern mit umgebenden Weichteilen des Gelenks, ist durch die phlegmonös-eitrige Entzündung ein eigenartiges Gewebsbild entstanden. Das Kapselbindegewebe ist hochgradig von Leukozyten, Rundzellen, Histiocyten, vereinzelt Plasmazellen und großen Monunucleären, durchsetzt und läßt ein typisches Bild der Entzündung erkennen. Auch die Bindegewebszellen sind in Form von langen Zellreihen und herdförmigen Flecken gewuchert; beherrscht wird das ganze pathologisch-anatomische Gewebsbild von dem diffusen Auftreten von Leukozyten und Rundzellen, die an einzelnen Stellen der Kapsel und des subsynovialen Bindegewebes besonders dicht liegen. Wiederum an anderen Partien ist das entzündliche Bild durch Auftreten von winzigen Abscessen gekennzeichnet, die teilweise in Kommunikation mit dem Gelenkspalt stehen, den kontinuierlichen Verlauf der Synovialmembran vielfach unterbrechend. Das Kennzeichen ist hier das gehäufte Auftreten von Leukozyten und das mächtige entzündliche Oedem.

Hier und da ist das Zellbild von jugendlichen Narbenzügen unterbrochen, die zuweilen in das lockere Bindegewebe und ins Fettgewebe ausstrahlen. In der Umgebung des Gelenks, in den Sehnenansätzen des M. Quadriceps, wie auch in den paraartikulären Muskeln, sind vereinzelte dichte Entzündungsherde gelegen, die zu bestimmten Umwandlungsformen, wie Verlust der Querstreifung führen und einen

scholligen Zerfall der Muskelfasern, der an die wachsartige Umwandlung erinnert, erkennen lassen. Hier sieht man vorzugsweise dichtgelagerte Zellhaufen aus Histiocyten, Rundzellen, Makrophagen bestehend.

An den nichtinjizierten Gelenken ist der pathologisch-anatomische Befund außerordentlich gering.

Neben einer Vermehrung der Gelenkflüssigkeit, ist eine Hyperaemie der Zotten, wie auch einzelne vergrößerte Zotten mit vereinzelten Zellinfiltraten zu erkennen. Der Knorpel weist keinerlei Defekte auf, jedoch ist er an einzelnen Stellen undurchsichtig, trübe, die blaue Farbe verschwunden.

An der Skelettmuskulatur läßt sich ein pathologischer Befund nicht erheben. Einige Veränderungen des Herzmuskels ließen sich auf Serienschnitten nachweisen. Es sind Zellherde, die morphologisch den eben erwähnten nicht entsprechen und vorzugsweise um kleine Gefäße oder in der Umgebung von tief ins Myokard einschneidenden Herzbuchten gelegen sind. Sie beschränken sich lediglich auf das interstitielle Bindegewebe und bestehen aus Fibroblasten und vereinzelten Plasmazellen. Diese Zellherde sind jedoch nicht häufig anzutreffen, es bedarf großer Mühe sie im Herzmuskel nachzuweisen. Regressive Veränderungen der Herzmuskelfasern, insbesondere scholliger Zerfall, war nicht zu erkennen.

Eigentümliche glasige Knötchen fanden sich im Anfangsteil der Aorta wie auch an der Mitralis und an den Sehnenfäden; bei allen anderen Kaninchen konnte ich diese Veränderung beobachten. Nach der Konservierung jedoch, war makroskopisch nichts mehr zu sehen.

Von den übrigen Organen ist noch die Lunge zu erwähnen, die abgesehen von einzelnen atelektatischen und geringfügigen lobulären pneumonischen Herden mit vergrößerten regionären Lymphdrüsen, keine Veränderung zeigte. —

Die Milz ließ eine leichte Reaktion des lymphatischen Gewebes erkennen, geringe Größenzunahme der Follikel, Schwellung der Retikulumzellen und gehäuftes Auftreten von inselartig gelagerten Plasmazellen.

In dem periportalen Bindegewebe der Leber zeigten sich kleinere lymphatische Infiltrate.

Kaninchen Nr. 3653. Bei Kaninchen Nr. 3653, ebenfalls 2 Tage nach der letzten intraartikulären Injektion getötet, fand sich eine schwere, phlegmonöse Arthritis mit Auffaserung und Zersplitterung des Knorpelüberzuges. Besonders an den Umschlagstellen der Kapsel auf die Knorpelfläche sind mehrere Knorpeldefekte zu sehen, die im Grunde des Gewebsverlustes osteogenes Gewebe durchschimmern lassen. Diese Knorpellücken sind von zackigen Rändern begrenzt und etwas unterminiert. Außerdem zeigen gewisse Partien deutliche Aufrauhung und Unebenheiten, sowie graue Trübungen. Der Condylus medialis tibiae ist von einer mächtigen Randexostose begrenzt, die sich gegen die Gelenkfläche scharf absetzt und eine rauhe Oberfläche zeigt. Breite Granulationssäume, mit schleimig sulzigem Belag, umgeben die Artikulationsflächen, ziehen seitwärts zur Kapsel hin und gehen hier in die wie mit dicken Polstern versehene Kapsel über, die auch hier mit zähem, schleimig eitrigen Belag bedeckt ist. Die Synovia bietet nicht ein gleichmäßiges Bild. Ein- und mehrschichtige Epithellagen wechseln, zum Teil nekrotisch abgestoßen, wie auch zottig hypertrophisch und stark gegliedert, diffus von Leukocyten, Mastzellen, Lymphocyten und zahlreichen Makrophagen durchsetzt, aber auch im bindegewebigen Gerüst in kennzeichnender Weise streifige Infiltrate bildend, die sich besonders auf der Grenze zwischen lockerem und derberen Bindegewebe vorfinden. Diese streifigen Infiltrate, hauptsächlich aus großen plasmareichen vielgestaltigen Zellen mit großem ovalen Kern bestehend, sind meines Erachtens das charakteristische Merkmal dieser experimentell gesetzten Entzündung. Siehe Abbildung I.

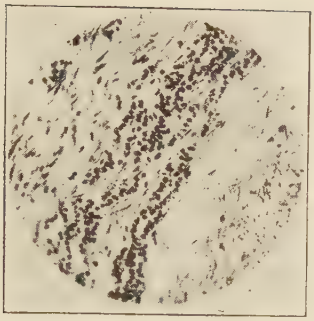

Abbildung I

Streifiges Infiltrat, Schnitt aus den paraartikulären Gelenkweichteilen des linken Kniegelenks

Sie lassen sich in Serienschnitten bis ins paraartikuläre Gewebe, weiter bis in die Sehnensätze der Streckmuskulatur verfolgen, und bieten natürlich auf Querschnitten eine eigenartige Zellenansammlung von Histiocyten, Plasmazellen, Rundzellen und vereinzelten Leukocyten, die man aber nicht mit Zellknötchen oder Granulomen indentifizieren darf, wenn auch das histologische Bild ähnlich sieht. Riesenzellen wie auch fibrinoide Verquellungsherde und fibrinoide Verquellungen der Zotten, lassen sich nicht nachweisen.

Die Gefäße in den kapselnahen Teilen, teils thrombosiert, sind von dicht gelagerten Zellanhäufungen aus Makrophagen, Fibroblasten und Rundzellen umgeben, die sich bis in die streifigen Infiltrate fortsetzen. Im übrigen erkennt man auch hier eine entzündliche Veränderung der Gefäße, mit mächtigem perivaskulärem Oedem, jedoch Intimaveränderungen liegen nicht vor. Untersucht man weiter, so lassen sich diese streifigen Infiltrate auch in der gelenknahen Muskulatur verfolgen. Sie sitzen mit besonderer Vorliebe am Übergang der Sehne zum Muskel und schicken streifige Ausläufer bis ins Muskelparenchym, dasselbe an einzelnen Stellen resorbierend und durch faseriges Bindegewebe ersetzend.

An der hyperämischen Spongiosa vom Femur und Tibia fanden sich sonst keine Besonderheiten, wie auch der Befund an den übrigen Gelenken dem des oben bei Kaninchen 3652 entspricht.

Der pathologisch-anatomische Befund der anderen Organe insbesondere Skelettmuskulatur, Herz, ergab keine entzündlichen Veränderungen. Das Herz ist mäßig hypertrophisch, zeigt an der Mitralis die oben beschriebenen glasigen Knötchen. In der Milz fand sich eine deutliche Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und ein inselförmiges Auftreten von Plasmazellen.

Kaninchen 3654.

Die histologischen Untersuchungen zeigen von Tier zu Tier wechselnd entzündliche Veränderungen. Bei Kaninchen 3654, das mit geringen Serumdosen gespritzt worden war, (siehe Tabelle) liegen mehr chronisch entzündliche Veränderungen des periartikulären und subsynovialen Gewebes vor; große monunucleäre Zellen, Histiocyten und vereinzelte Plasmazellen, große Lymphocyten, perivasculär gelegene Histiocyten, stark gewucherte Fibroblasten, die besonders perivasculär und in den feinsten Interstitien reichlich vorhanden sind, beherrschen hier das Bild. Natürlich lassen sich auch Leukocyten im histologischen Schnitt nachweisen, deren Vorkommen quantitativ und strukturell bei weitem hinter den histologischen Befunden der oben angeführten Untersuchungen zurücktreten und dadurch ein ganz anderes Gepräge verleihen, das akute entzündliche Gewebsbild in ein mehr chronisches überführen. — Auch hier läßt sich eine scharfe Grenze zwischen exsudativen und produktiven Strukturen des entzündlichen Prozesses nicht ziehen, da es sich doch pathologisch-anatomisch um fließende Übergänge eines Prozesses handelt. — Die Gefäße sind hier und da durch Thromben, aber auch, wie in einem Schnitt aus dem periartikulären

Gewebe des linken Kniegelenks instruktiv zu erkennen, infolge Kompression durch ein benachbartes Zellinfiltrat verschlossen. Die mehr vorwiegenden perivasculären Zellanhäufungen, gegenüber den oben angeführten streifigen Infiltraten, lassen, was diese experimentell gesetzte Entzündung angeht, auf einen mehr subakuten Verlauf schließen.

Zuweilen finden sich in der Peripherie eines zwischen derben Bindegewebszügen gelagerten Zellinfiltrates voluminöse polygonale Zellen, deren festes Protoplasma einen zentralen stark färbbaren Kern enthält mit gut sichtbarem Nucleolus. Diese Zellen machen den Eindruck geschwollener hypertrophischer Bindegewebszellen, die von einem mäßigen interstitiellen Oedem umgeben werden. Zahlreiche erweiterte hyperaemische Kapillaren sind in dieser Zone vorhanden.

Die periartikuläre Muskulatur zeigt bei Betrachtung deutliche Kernvermehrung. Hier und da ist die Färbbarkeit der Muskelfasern herabgesetzt, wie auch an manchen ein Kernschwund oder Pyknose einen nekrotischen Prozeß andeutet. An manchen Stellen sind thrombotische Gefäßveränderungen für diese Muskelnekrosen und Schwielen verantwortlich zu machen, ein Prozeß, der meines Erachtens bei diesen Entzündungen eine große Rolle spielt. — Fascien und Sehnen zeigen kaum beachtenswerte Befunde; die typischen streifigen und perivaskulären Infiltrate fehlen hier gänzlich.

Tatsächlich läßt sich an den Gelenkweichteilen erkennen, daß das morphologische Entzündungsbild bei den einzelnen Versuchstieren wechselt, je nachdem ob hoch oder wenig dosiert, nach welcher Zeit post Injectionem das betreffende Versuchstier getötet wurde. Auch hier zeigt sich ein periartikuläres sulziges Exsudat. Das subepitheliale Bindegewebe ist hier und da einer ödematösen Nekrose verfallen, aber fast ohne Kommunikation mit dem Gelenk. Typische Wucherung des Zottenepithels, von Zellinfiltraten unterbrochen und umgeben, verleihen hier ein eigenartiges Gepräge. Fibroblasten, Mastzellen und vorwiegend Makrophagen, aber auch noch vereinzelte Leukocyten finden sich zu einer entzündlichen Gewebsstruktur zusammen. Der Gelenkknorpel weist keine Veränderung auf; Grundsubstanz, Knorpelzellen sind nicht durch Gewebsuntergang und Zellneubildung gekennzeichnet. Ein hyperämischer, sehr schmal begrenzter Pannus zieht ringartig von der Kapsel auf den Knorpel über. Eine schwere deformierende Arthritis liegt also hier nicht vor. An den gelenknahen Knochen, wie auch an den übrigen Gelenken, ist ein pathologischer Befund nicht zu erheben.

Außer diesen wechselnden Gewebsbildern der paraartikulären Weichteile, Synovia, Muskulatur und Sehnen, fand ich bemerkenswerte Ergebnisse bei der histologischen Untersuchung des Zwerchfells. Es handelt sich um interstitiell wuchernde große, helle, mit dunklem Kern versehene Zellen, die in großen Komplexen, wie ich auf Serienschnitten verfolgen konnte, auch hier ebenfalls im Interstitium oder am Rand von Muskelbündeln vorhanden sind.

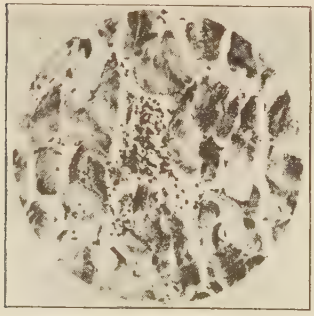

Abbildung II

Wuchernde Bindegewebszellen (-Knötchen-) aus dem Zwerchfell

Es sind durchweg mehr oder minder streifige Infiltrate aus wuchernden Bindegewebszellen (Perimysium) bestehend, die auch hier auf dem Querschnitt Zellknoten

täuschend ähnlich sehen. Daß sie interstitiell liegen, erkennt man an den Verdrängungserscheinungen, die diese Knötchen an ihren benachbarten Muskelfasern ausüben. Zu einer zelligen Resorption und Untergang von Muskelfasern kommt es, nach diesen Bildern zu urteilen, nie. (Vergl. Klinge (29)).

Diesen Befund konnte ich nur im Zwerchfell nachweisen, die übrige quergestreifte Muskulatur war ohne Besonderheiten.

Einige Plasmazellen im interstitiellen Gewebe des Herzmuskels, teils isoliert, teils in Komplexen vorkommend, wie auch perivaskulär, geben hier keinen wesentlichen Befund.

Lungen, Leber ließen eine pathologische Veränderung nicht erkennen. Die Milz zeichnet sich durch leichte Vermehrung des lymphatischen Gewebes aus.

Kaninchen 3655 und 3656.

Bei Kaninchen 3655 und 3656, die in ganz langen Zeitabständen geringe Eiweismengen (1,0 ccm, resp. 0,5 ccm) als Reinjektionen erhalten hatten, und die Versuchsdauer 4 Monate betrug, zeigte sich eine sehr schwache Entzündung ohne Beteiligung der leukocytären Komponente und überaus zahlreiche Lymphocyten, sowie Plasmazellen.

In den injizierten Kniegelenken war die Gelenkflüssigkeit vermehrt, enthielt etwas Fibrin. Die Synovialmembran war hyperaemisch und geschwollen, stellenweise zeigten die Zotten eine leichte Hypertrophie. Der Gelenkknorpel ist nicht secundär durch schrumpfendes, reichlich im bindegewebigen Kapselapparat vorhandenes Narbengewebe, verändert. Große Züge von Bindegewebe gehen in die Subsynovia als kompakte, zusammenhängende kernlose Masse über, am Rande leicht, infolge Oedems, aufgesplittert. Hierdurch mögen die statischen und funktionellen Gelenkverhältnisse eine Veränderung erfahren und erst sekundär auf den Knorpel zerstörend einwirken. Neben diesen schrumpfenden Prozessen in der Gelenkkapsel erkennt man vorzugsweise um die kleineren Gefäße gelegene Zellhaufen, aus Makrophagen, Histiocyten, Fibroblasten und einzeln isolierten Lymphocyten nebst Plasmazellen, bestehend. Diese perivaskulären Infiltrate, die hier am wichtigsten sind, liegen besonders im straffen Bindegewebe. Niemals findet sich Thrombose der umscheideten Gefäße, höchstens ist das Endothel geschwollen, die Grenzen aber deutlich erkennbar. — Die endgültigen Resultate dieser überaus reichlichen Wucherung von Bindegewebs- und adventitiellen -Zellen sind jene zellarmen Narben, unkoordiniert im periartikulären Gewebe gelegen. Nekrosen fehlen, überall ein produktives Bild. Reparation bei weitem vorwiegend. Auch ist das periartikulär gelegene Fettgewebe annähernd sklerotisch; interstitielles Oedem ist mäßig vorhanden.

In der gelenknahen Muskulatur und in den übrigen Gelenken und Knochen sind keine Anzeichen einer geweblichen Veränderung vorhanden. Bei diesen Versuchstieren ließen sich im übrigen mesenchymalen Gewebe, wie auch im Herzen oder Zwerchfell, keine herdförmigen Infiltrate nachweisen. Die Adventitia der Gefäße zeigte normale Struktur ohne perivaskuläre Begleitzellen.

Die übrigen Organe zeigen keine entzündlichen Veränderungen.

Erörterungen.

Wenn auch im Rahmen dieser Versuchsanordnung an einer geringen Anzahl von Kaninchen gearbeitet wurde, so sind doch die erhobenen Befunde mitteilungswert. Von vornherein muß noch einmal gesagt werden, daß wir in allem den Klingeschen Methoden folgten, um so ein genaues Bild dieses pathologischen Geschehens zu erhalten.

Überblicken wir nun unsere Versuchsprotokolle, so läßt sich folgendes zusammenstellen.

Es ist möglich, durch wiederholte Injektionen artfremden Eiweißes, in einem vorbehandelten Organismus eine Entzündung hervorzurufen, wenn auch dabei die chemischen Zerfallsprodukte (Peptone, Amine) im entzündlichen Gewebsbilde und die nicht zu umgehenden traumatischen Insulte mitbestimmende Faktoren sind. Experimentell interessant ist es, wie auch Klinge immer wieder betont und ich bestätigen konnte, daß man das morphologische Entzündungsbild durch willkürlich gesetzte Versuchsanordnungen bestimmen kann, ob diese oder jene Zellart überwiegt, ob mehr oder weniger entzündliche Vorgänge ausgelöst werden sollen.

Klinge macht für die Pathogenese des Gelenkrheumatismus nicht die Spezifität von Bakterien, sondern die anaphylaktische Reaktion als biologischen Vorgang in einem Körper verantwortlich, der häufig mit antigenen Stoffen überschüttet wird. Daß dabei die entzündlichen Vorgänge in einem anaphylaktischen Gewebe anders verlaufen, ist verständlich, daß aber ein so kompliziertes Geschehen, wie es der Rheumatismus darstellt, mit der Anaphylaxie in Zusammenhang gebracht wird, ohne daß noch andere Faktoren dieses Krankheitsgeschehen auslösen, ist unwahrscheinlich. Klinge sagt ferner, daß seine experimentell-morphologischen Bilder in den Grundzügen mit dem menschlichen Rheumatismus übereinstimmen.

Wie verhalten sich dann meine Befunde zu Klinges experimentell-pathologischen Ergebnissen?

Klinge sieht in der anaphylaktischen Entzündung einen reaktiven Vorgang, der sich besonders im Mesenchym des Körpers abspiele und will eben die bei seinen Untersuchungen gefundenen herdförmigen Veränderungen aus einem zentralen Verquellungsherd oder fibrinoider Umwandlung der Bindegewebssubstanzen nebst einer großzelligen Wucherung von fixen Gewebszellen entstehend, als charakteristisches Merkmal der hyperergischen Entzündung (Rößle) deuten.

Diese sogenannten fibrinoiden Verquellungsherde ließen sich in meinen Versuchen nicht nachweisen, auch kam den gefundenen Zellknötchen eine im Mesenchym weit verbreitete Ausdehnung nicht zu. (Vergl. Klinge (29)). Alle Zellknötchen entbehren der großen an Riesenzellen erinnernden Elemente. Die Gefäßveränderungen lassen sich mit Aschoff (1) als thrombotisch erklären; somit ist eine entzündliche Veränderung der Gefäße, insbesondere Intima mit Verquellungsherden, abzulehnen.

Wesentlich ist, nach meinen Befunden zu urteilen, wie auch Klinge betont, daß die Entzündung sich hauptsächlich

im straffen Bindegewebe abspielt, so an Sehnen, Fascien und an den Gelenkkapseln und damit eine besondere Affinität zum Bindegewebe betont. Im allgemeinen herrschen in meinen Befunden streifige Infiltrate vor und lassen weniger granulomartige Zellanhäufungen erkennen, wie sie als Charakteristikum von Klinge geschildert werden. Herdförmiger Untergang der Bindegewebssubstanzen ist nicht spezifisch für anaphylaktische Entzündung. Auch finde ich keinen Nachweis der von Klinge angeführten subendothelialen — Verquellungsknötchen. —. Die paraartikuläre Muskulatur zeigt in geringem Maße scholligen Zerfall, zellige Resorption und wachsartige Entartung. Wenig bezeichnendes, im Gegensatz zu Klinge, ist an der Herzmuskulatur zu erkennen, keine dichtstehenden herdförmigen Infitrate, abgesehen von den oben erwähnten im Interstitium gelegenen Zellen.

Außerordentlich charakteristisch und einen chronischen Verlauf andeutend, sind in meinen Ergebnissen die perivaskulären Infiltrate und zellarmen Narben.

Klinge erwähnt in seinen Befunden ein gehäuftes und generalisiertes Auftreten der entzündlichen Veränderungen, so in der Muskulatur, im Herzen, wie auch im straffen Bindegewebe. Im Gegensatz dazu fand ich dissiminiert typische entzündliche Infiltrate und deren Narben nur in der Umgebung der injizierten Kniegelenke und vereinzelte granulomartige Infiltrate in der Herz- und Zwerchfellmuskulatur. So ließen sich in den, vom eigentlichen Entzündungsherd (Kniegelenke) weit abgelegenen, Muskeln und parenchymatösen Organen wie Leber und Milz, keine Merkmale einer Entzündung finden.

In den Klinge'schen Versuchen wird immer wieder die generalisierte Form der entzündlichen Veränderungen — in Parallele zum Rheumatismus — betont. Daß entzündliche Veränderungen auch granulomartig auftreten können, ähnlich den Aschoff'schen Knötchen, wie Klinge sie in seinen Ergebnissen erwähnt, konnte in meinen Versuchen nachgewiesen werden, jedoch sind sie meines Erachtens sehr an der örtlichen Struktur des Gewebes und an der Lokalisation des entzündlichen Prozesses gebunden. In meinen histologischen Untersuchungen überwiegen bei weitem streifige Infiltrate und können je nach Lage des Schnittes als Granulom oder ovaläres Infiltrat gedeutet werden.

Im allgemeinen sind bei meinen Befunden, trotz hoher Dosierung und genügender Vorbehandlung nekrotische Prozesse wie Knorpel- und Knochennekrose in nicht so ausgedehntestem Maße vorhanden, wie Klinge sie beschreibt. Auch

ließen sich Zerfallshöhlen im Knorpelknochengewebe nicht nachweisen, wie auch der Knochen wenig Neigung zur Neubildung zeigt. Jedes entzündliche Gewebe wird durch Gewebsuntergang und Neubildung charakterisiert; so sind auch die bei meinen Versuchen gefundenen Knochenveränderungen wie Randexostosen an sich nichts atypisches und sind somit für den experimentell gesetzten „Rheumatismus" bedeutungslos; damit fällt auch jene Parallele zur Arthropothia deformans wie Klinge sie in seinen Versuchen erwähnt.

Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß, wie bei Klinge, gleiche und ähnliche Befunde erhoben wurden.

Wenn wir nun alle Bilder dieser anaphylaktischen Entzündung besprochen haben und diese mit jenen von Klinge gefundenen anaphylaktischen Gewebsveränderungen vergleichend betrachten, so erhebt sich unwillkürlich die Frage: Ist das Rheumatismus? Jene so klaren und einwandfreien Zellbilder, wie die knötchenartige Reaktion und diffuse Infiltration als Reaktion auf das rheumatische Virus, kennzeichnen immer wieder das rheumatische Geschehen. Der klassische Typ, der Aschoff-Knoten, entwickelt sich im lockeren Bindegewebe, wird vorwiegend von Bindegewebs-, basophilen und Adventitialzellen gebildet, die sich in mehrkernige Riesenzellen umbilden können. Immer findet man ineinander übergehende Prozesse im rheumatischen Geschehen, erstens eine herdförmige Verquellung und Oedem der bindegewebigen Substanz mit starker Exsudation und zweitens, Auftreten von Bindegewebszellen, Riesenzellen, wobei die leukocytäre Komponente langsam verschwindet, als Endprodukt eine zellarme Narbe.

Jene Befunde decken sich nicht mit denen, die wir klinisch beim Rheumatismus gefunden haben. Wir haben nicht die Ursache des eigentlichen Rheumatismus gefunden.

Ich sehe in meinen Untersuchungen keinen Beweis für den Zusammenhang zwischen diesen experimentellen-pathologischen Befunden und Rheumatismus, wenn auch Klinge seine Ergebnisse in den Grundzügen nach mit den Befunden beim menschlichen Rheumatismus identifizieren will.

Nachdem Fahr und Aschoff (1) auf gegenteilige Befunde gestoßen sind, schränkt Klinge in seinen letzteren Arbeiten (29) seine experimentellen Ergebnisse ein, wenn er sagt, daß beide Gewebsveränderungen in den — Grundzügen — übereinstimmen. Ich erinnere an die Ausführungen Klinges in der deutschen path. Gesellschaft 1929, wo er sagt, daß seine Ergebnisse – bis auf alle Einzelheiten mit den Befunden an

menschlichen rheumatisch erkrankten Gelenken — übereinstimmen.

Der Meinung Klinges, daß es sich bei den rheumatischen Gewebsveränderungen um ein allergisches Phänomen handelt, kann Fahr (11) nicht beipflichten. — Es müsse eher von einer spezifisch rheumatischen Reaktionslage der Gewebe gesprochen werden. Die von Klinge experimentell erzeugten entzündlichen Veränderungen hält er nicht für wesensgleich mit den rheumatischen Gewebsbildern beim Menschen. Andere Autoren, wie Aschoff (28) und Emmerich (28) sind derselben Auffassung, auch P. Huebschmann (22) sieht die allergische Umstimmung der Gewebe nicht für den Rheumatismus pathognomisch an, wohl mögen bei Umstimmung der Gewebe „die entzündlichen Erscheinungen anders ablaufen als im gewöhnlichen Organismus". —

Emmerich (10) konnte beim experimentellen Typhus ähnliche Bilder erzeugen und spricht auch den von Klinge experimentell gesetzten Gewebsveränderungen keinen spezifisch rheumatischen Charakter zu. Rößle (39) bestätigt nach den Versuchen von Roulet die von Klinge erzeugten anaphylaktischen Gewebsentzündungen, indem er an der Pleura des Meerschweins pseudo-tuberkulöse Knötchenbildung, ähnlich den von Klinge beschriebenen Granulombildungen, nachweisen konnte.

Wenn man auch mittels experimenteller Methoden gewisse Ähnlichkeiten mit den rheumatischen Gewebsveränderungen erzeugen kann, so ist das Wesen dieser Krankheit noch keineswegs klar und ihre Ursache sicher nicht einheitlich.

Ziel und Zweck dieser experimentellen Studien ist, den histologischen Veränderungen des Rheumatismus näherzukommen und sie experimentell auszuwerten. Ob wir aetiologisch das Rheumatismusproblem damit erfassen, ist unwahrscheinlich und soll auch letzten Endes nicht der Leitgedanke dieser Arbeit sein.

Vielleicht hat man doch irgendeine Grundlage für die rheumatische Erkrankung, jedoch ihre Ursache nicht gefunden. Jedenfalls sind wir, besonders durch Klinges ausgedehnte experimentelle Studien, diesem Fragenkomplex nähergekommen und kann weiterhin Anreiz zum experimentellen Studium geben.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Professor Dr. Huebschmann für die Überlassung des Themas meinen herzlichsten Dank sagen.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

1) Aschoff: Ref. Verhandlg. der deutschen path. Gesellschaft 1929.
2) Ball, P.: Oralsepsis in Relation to Rheumatic Disceases. Journ. of State med. 1926 S. 508.
3) Benjamin, F. J.: Rheumatism in Childhood. The Lancet, Vol. CCXII 1927. S. 1175.
4) Bock, M. et Katzenellenbogen, S.: Le traitement des Rheumatismes par les Injectiones de caséine. Anales de Médicine 12, 1922. S. 163.
5) Brogsitter: Skelettmuskel bei Rheumatismus. Zentralblatt für Path. Bd. 44 Nr. 5.
6) Bauer, J.: Über anaphylaktoiden Rheumatismus. Wiener Klin. Wo. 1923. S. 256.
7) Brückner, J.: Über das Wesen des Rheumatismus. Zentralblatt für ärztliche Fortbildung 1924. S. 157.
8) Brünthaler, E.: Zum Problem des akuten Gelenkrheumatismus. Mediz. Welt 1928. Heft 31 S. 1168.
9) Coates, V. und Coombs, C F.: Observations on the Rheumatic Nodule. Arch. of dis. in childhood 1926, S. 183.
10) Emmerich: Ref. Verhandlg. der dsch. path. Gesellschaft 1929.
11) Fahr: Klinische Wochenschrift 1929. Heft 43.
12) — Beiträge zur Frage der Herz und Gelenkveränderungen bei Rheumatismus und Scharlach. Virchows Arch. 232 1921, S. 134.
13) Fischer, A. und Wehrsig, C.: Experimentelle Untersuchungen über Rheumatismus und Arthritis. I. Mitteilung. Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin.
14) Friedberger: Berl. Klin. Wo. 1913, 88.
15) Flahn, v. W. C. und Pappenheimer, A. M.: Specific Lesions of peripheral blood vessels in Rheumatism, Ann. Tourn of Path. 2, 1926, S. 235.
16) Goldscheider: Zur Rheumafrage. Zeitschrift für die ges. physikal. Therapie 34, 1927. S. 75.
17) Gräff, E.: Rheumaprobleme. Leipzig, Thieme 1929.
18) — Zur path. Anatomie und Pathogenese des Rheumatismus infectiosus. Dtsche. Med. Wochenschrift 1927, S. 208 und S. 238.
19) — Ref. Klin. Wochenschrift 1927, S. 924.
20) — Zur path. Anatomie und Pathogenese des Rheumatismus, Klin. Wo. Nr. 19.
21) Hammerschlag, E.: Über die konstitutionelle Disposition zum akuten Gelenkrheumatismus. Wiener Arch. für innere Med. 1927, Bd. 13 S. 361.
22) Huebschmann, P.: Path. Anatomie der chron. Gelenkerkrankungen. Landesbad Aachen 1929.
23) Keeser, E.: Zur Frage der Aetiologie der Polyarthritis rheumatica, Dtsche. m. Wo. 1923. S. 308.
24) Klinge, F.: Über hyperergische Entzündung. Klin. Wochenschrift 1927, Nr. 48, S. 2265.
25) — Gewebsanaphylaxie. Verhandlg. Dtsch. path. Gesellschaft. 1927, S. 133.
26) — Örtliche Serumanaphylaxie. Krankheitsforschung Bd. V. S. 308 und Bd. VI S. 458.
27) — Festschrift für Forst. Experimentelle Arthritis. Beitr. path. Anatomie. Bd. 83, S. 185 Heft I.

28) — Experimentelle Arthritis. Verhandlg. dtsch. path. Gesellschaft. 1929, S. 13.
29) — Rheumatismus. Klin. Wochenschrift 1930, Heft 13.
30) — Rheumatismus. Virchows Arch. 1930, Bd. 278, S. 438 und Bd. 279 S. 1.
31) — und G. Fricke: Experimentelle Untersuchungen über anaphylaktische Entzündung der Gelenke. Krkh.forschung. Bd. IX. Heft 2, April 1931.
32) — Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. 2. und 3. Mitteilung. Virchows Arch. 279, 1931.
33) Kreidler, W.: Bacteriologic Studies and Endocarditis. Journ. of infections Diseases. 1926, S. 186.
34) Löwy, R. und Stein, J.: Zur Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Z. f. d. ges. Anat. 2. Abtlg. 1921, S. 54.
35) Mönkeberg, J. G.: Myocarditis rheumatica. Rheumatisches Knötchen, Entstehungsweise. Handbuch d. spec. path. Anatomie und Histologie (Henke-Lubarsch) 2. Bd. Herz und Gefäße.
36) Piorry: Médecine du bon sens, Paris 1867.
37) Poynton, F. J. und Paine, A.: The Aetiology of Rheumatic fever. The Lancet, 1900, S. 861 und 932.
38) Reitter, C. und Löwenstein, E.: Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillaemie. Münch. med. Wochenschrift 1930, Nr. 36 S. 1522.
39) Rößle: Ref. Verhandlg. der dtsch. path. Gesellschaft 1929.
40) Schmidt, L.: Über die Aetiologie der rheumatischen Erkrankungen. Wiener m. W. 1928, Nr. 26 S. 873.
41) Schober: Zur Nomenklatur der rheumatischen Erkrankungen. Med. Welt 1928, S. 717.
42) Schottmüller: Rheumaprobleme. Leipzig, Thieme 1929.
43) — Über akute Gelenkentzündungen, ihre Aetiologie und Behandlung. Landesbad Aachen 1929.
44) Siegmund: Verhandlg. der dtsch. path. Ges. 1925, S. 260.
45) Singer, J.: Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Wiener Klin. Rundschau 1897.
46) — Aetiologisches in der Rheumatismusfrage. Wien. Med. Wochenschrift, 1924, A. 2709.
47) — Med. Klinik, 1925, Nr. 41.
48) Swift, H. F.: The Pathogenesis of Rheumatic fever. Tourn. An. Med. Ass. 39. 1924, S. 497.
49) — und Derirk, C. L. und Hitschoock, C. H.: Bacterial allergy (Hyperergie) to nonhaemolytic Streptococci and its Relation to Rheumativ fever. The Journ. of the American Medizinal Association 90, S. 906.
50) Talalajew, W. T.: Weitere Beiträge zur Frage der pathologischen Anatomie des akuten Gelenkrheumatismus. Altruss. Path. Kongreß 1923.
51) — Klin. Wochenschrift 1929, Heft 43.
52) Veil, W. H.: Die rheumatische Infektion. D. m. W. 1928, S. 1539.
53) Weintraud, W.: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Berl. Klin. Wo. 50, 1913. S. 1381. Berl. Klin. W. 30, 1913.
54) — Die klinischen und bakteriologischen Arbeiten über Rheumatismus finden sich angegeben in Kraus-Brugsch Spezieller Pathologie und Therapie innerer Krankheiten 2, 2 1929.
55) Zinsser: Bull. of New Jork Academie of Mec. 4, 3 1928.

LEBENSLAUF.

Am 15. November 1906 wurde Unterzeichneter als Sohn des Friedr. Höfermann zu Vohwinkel geboren. Er besuchte die Vorschule bis zum 10. Lebensjahre und verließ die Oberrealschule-Süd zu Elberfeld als Abiturient 1927.

Seine ersten vorklinischen Studien trieb er in Tübingen und bestand dort die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Studien erfolgten in Tübingen, Köln und Düsseldorf. Am 1. Dezember 1932 schloß er sein Studium mit der Staatsprüfung ab.

Als Medizinal-Praktikant betätigt er sich zur Zeit in Wuppertal-Elberfeld (Bethesdakrankenhaus) Chefarzt Dr. med. Eunike.

Fritz Höfermann.